

# Corticothérapie et fonction surrénale

Tout patient ayant été traité pendant au moins 3 semaines par une dose supérieure ou égale à 7,5 mg d'équivalent prednisone, ou tout patient ayant eu sous traitement des signes cliniques d'hypercortisolisme iatrogénique, doit être considéré à risque d'insuffisance corticotrope lors de l'arrêt du traitement glucocorticoïde.

Laurence Guignat, Charlotte de Bucy, Jérôme Bertherat\*

Les glucocorticoïdes de synthèse exercent, à des doses pharmacologiques, une action anti-inflammatoire et immunosuppressive utilisée dans le traitement d'un grand nombre de pathologies. Une dose supraphysiologique est alors nécessaire, et l'efficacité de ce traitement a souvent un coût non négligeable, lié à ses nombreux effets indésirables.

Les glucocorticoïdes exercent des effets multiples sur les métabolismes glucidique, protidique et lipidique et sur l'équilibre hydro-électrolytique. De plus, l'utilisation en thérapeutique des glucocorticoïdes exerce une action inhibitrice sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou axe corticotrope.

L'arrêt d'une corticothérapie peut être suivi de manifestations cliniques diverses, souvent dominées à l'anamnèse par une asthénie, des douleurs mal systématisées et une impression de mauvaise qualité de vie, pouvant faire discuter une rechute de la pathologie de fond traitée par la corticothérapie, une insuffisance surrénale secondaire à la persistance de l'effet inhibiteur sur l'axe hypophyso-surrénalien de la corticothérapie malgré son arrêt, ou un syndrome de sevrage en stéroïdes.

## ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES ET RÉCEPTEURS AUX CORTICOÏDES

Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, l'action métabolique et l'inhibition de l'axe corticotrope des stéroïdes surrénaliens s'opèrent à travers le récepteur du cortisol et ceux sur le métabolisme hydrosodé grâce au récepteur minéralocorticoïde. Il est donc possible de différencier les effets des stéroïdes passant par l'activation

## CE QUI EST NOUVEAU

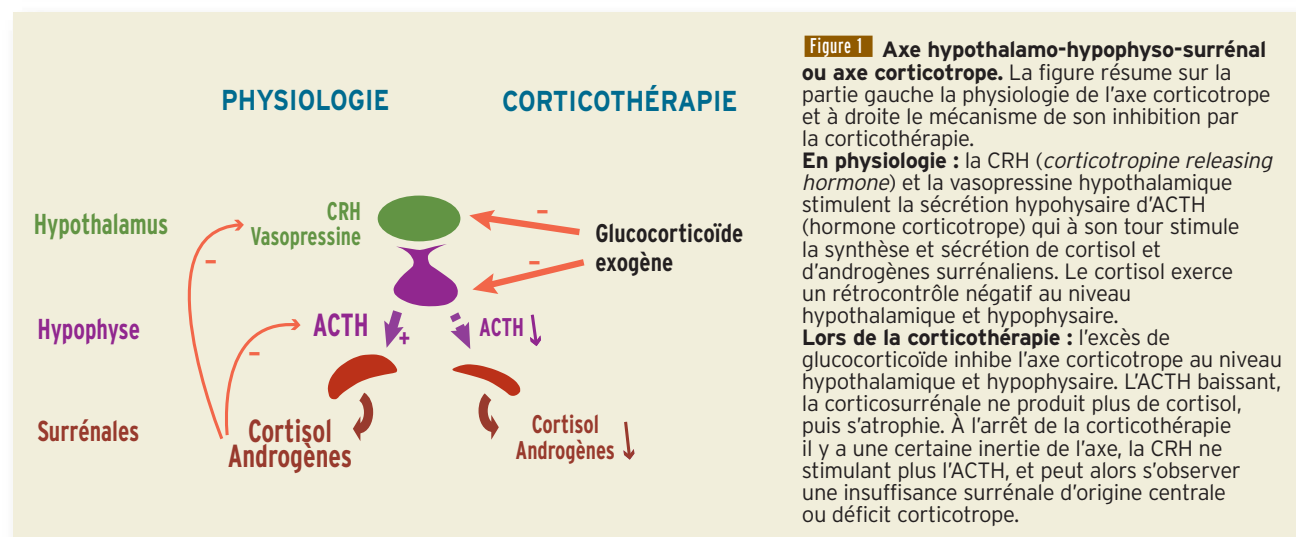
- Les études récentes évaluant de façon systématique l'axe corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie par voie générale au long cours objectivent une insuffisance surrénale secondaire dans près de la moitié des cas.
- La possibilité d'une insuffisance surrénale secondaire à la prise de corticoïdes inhalés chez l'asthmatique a été reconnue ces dernières années et, bien que peu fréquente, doit être gardée à l'esprit.

\* Centre de référence maladies rares de la surrénale, service des maladies endocriniennes et métaboliques, hôpital Cochin, AP-HP, 75679 Paris Cedex 14 ; université Paris Descartes, Paris, France.  
Courriel : jerome.bertherat@cch.ap-hop-paris.fr

## Bioactivité des glucocorticoïdes de synthèse par rapport à celle du cortisol

| GLUCOCORTICOÏDE           | ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE | SUPPRESSION AXE CORTICOTROPE | RÉTENTION HYDROSODÉ |
|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|
| Cortisol (hydrocortisone) | 1                         | 1                            | 1                   |
| Prednisone                | 3                         | 4                            | 0,75                |
| Méthylprednisone          | 6,2                       | 4                            | 0,50                |
| Dexaméthasone             | 26                        | 17                           | 0                   |
| Triamcinolone             | 5                         | 4                            | 0                   |
| Fludrocortisone           | 12                        | 12                           | 125                 |

Tableau D'après réf n° 1.



du récepteur du cortisol de ceux passant par le récepteur minéralocorticoïde. En revanche, il est actuellement impossible de dissocier les effets indésirables métaboliques ou endocriniens des effets thérapeutiques anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs, qui tous passent par le récepteur du cortisol. Les molécules de synthèse utilisées en thérapeutique ont donc été modifiées afin d'augmenter l'affinité pour le récepteur du cortisol et de réduire très nettement l'affinité pour le récepteur minéralocorticoïde.<sup>1</sup> Par rapport au cortisol, l'action de ces médicaments sur l'équilibre hydro-électrolytique est donc nettement réduite (v. tableau).

### UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES ET AXE CORTICOTROPE

La sécrétion de cortisol par la corticosurrénale est contrôlée par l'hormone hypophysaire ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*, hormone corticotrope). L'ACTH a aussi une action de stimulation sur la trophicité du cortex surrén-

alien. Le déficit en ACTH s'accompagne d'une atrophie surrénalienne, conduisant à l'insuffisance en glucocorticoïde et androgènes surrénaliens. La production d'aldostérone est, en revanche, globalement préservée. Le contrôle central de la synthèse et de la sécrétion d'ACTH s'exerce principalement par les peptides hypothalamiques CRH (*corticotropine releasing hormone*) et vasopressine (fig. 1). La CRH et la vasopressine stimulent la sécrétion d'ACTH. Le cortisol inhibe l'axe corticotrope au niveau hypothalamique et hypophysaire, constituant ainsi une boucle de rétrocontrôle négative.

L'inhibition de l'axe corticotrope induite par la corticothérapie est liée à ce rétrocontrôle négatif tant hypophysaire qu'hypothalamique (fig. 1). L'effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH est rapide et s'observe en une quinzaine de minutes après injection par voie intraveineuse. Lorsque l'administration de glucocorticoïdes exogènes est de courte durée (inférieure à 5 jours), la récupération de l'axe corticotrope est très rapide, voire immédiate. En revanche, lorsque l'administration est prolongée, une inhibition durable de l'axe cor-

ticotrope peut survenir ; cette dernière peut alors entraîner une atrophie surrénale secondaire à la baisse d'ACTH et responsable d'une insuffisance surrénale secondaire (ou insuffisance surrénale haute, ou déficit corticotrope).

### QUEL RISQUE D'INSUFFISANCE SURRÉNALE CLINIQUE APRÈS UNE CORTICOTHÉRAPIE ?

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la persistance de cette inhibition de l'axe corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie.<sup>2-5</sup> La sensibilité individuelle aux glucocorticoïdes, liée en grande partie à des facteurs génétiques, pourrait peut-être expliquer une partie de cette variabilité, mais celle-ci reste mal comprise. Pour cette raison, il est impossible de prédire l'évolution de la fonction surrénale d'un patient à l'arrêt du traitement. La dose et la durée du traitement jouent aussi un rôle important dans cette inhibition. Cependant, une durée de traitement de 5 jours, à la dose quotidienne de 40 mg/m<sup>2</sup> d'équivalent prednisone, est suffisante pour bloquer chez certains patients l'axe corticotrope de façon durable. Un traitement prolongé dans le temps par des doses plus faibles (7,5 mg/j d'équivalent prednisone) peut aussi entraîner une insuffisance surrénale. Différentes études ont essayé d'établir la prévalence de l'insuffisance corticotrope après corticothérapie et ses facteurs prédictifs. Des études portant sur des durées variables de traitement de 5 jours à 15 ans et des doses quotidiennes de 5 à 30 mg d'équivalent prednisone retrouvent dans l'ensemble une insuffisance surrénale dans la moitié des cas. Une évaluation systématique de la réponse au Synacthène (tétracosactide) après corticothérapie sur 75 patients objective une réponse insuffisante dans 34 cas (45 %).<sup>2</sup> Dans ces études, la corrélation entre la durée ou la dose du traitement et la survenue d'une insuffisance surrénale n'est que partielle. Cependant, la plupart des patients récupèrent une fonction normale en moins de 2 semaines, voire souvent dans les 4 jours suivant le sevrage de la corticothérapie. Cette phase d'inertie pourrait exposer à une insuffisance surrénale clinique, voire une décompensation en cas de stress majeur survenant durant cette période où l'axe corticotrope ne peut répondre de façon suffisante. La récupération est plus rapide après un traitement de courte durée et plus longue lorsque la dose quotidienne dépasse 7,5 mg d'équivalent prednisone. Le pourcentage de patients restant en insuffisance surrénale plus de 1 an après arrêt de la corticothérapie est faible (< 5 %).

Signalons qu'une injection intra-articulaire unique d'un glucocorticoïde retard a une diffusion systémique suffisante pour entraîner une suppression durable de l'axe corticotrope. De façon similaire, les applications cutanées de glucocorticoïdes peuvent avoir des effets généraux. Il est souvent moins connu que les corticoïdes inhalés peuvent inhiber l'axe corticotrope. Cette inhibition est en général partielle et peu fréquente, mais peut survenir pour

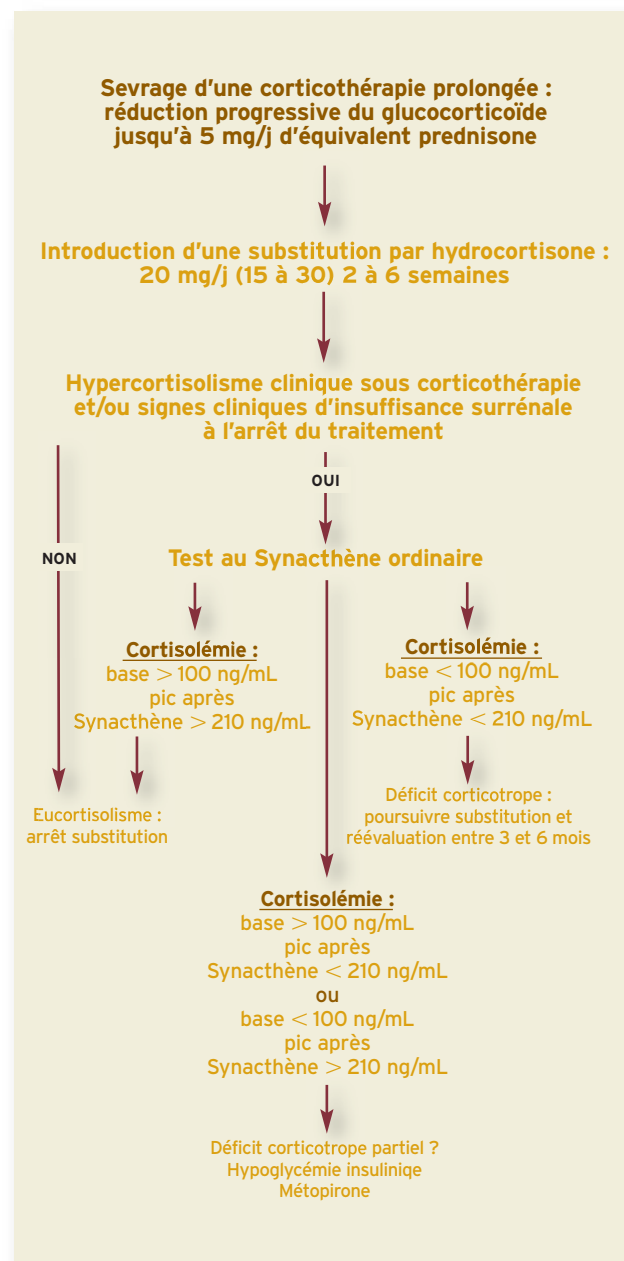


Figure 2 Conduite à tenir lors du sevrage d'une corticothérapie au long cours.

une dose quotidienne de glucocorticoïde inhalé supérieure à 800 µg chez l'adulte et 400 µg chez l'enfant.<sup>6,7</sup> Une étude rétrospective, réalisée en Grande-Bretagne par questionnaire adressé à l'ensemble des endocrinologues pédiatres, visant à répertorier les cas d'insuffisance surrénale aiguë documentée liée à la prise de corticoïdes inhalés, rapporte 33 cas, principalement chez l'enfant et avec la fluticasone.<sup>8</sup>

## LE SEVRAGE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE EN PRATIQUE

Tout patient (fig. 2) ayant été traité pendant au moins 3 semaines par une dose supérieure ou égale à 7,5 mg d'équivalent prednisone ou tout patient ayant eu sous traitement des signes cliniques d'hypercortisolisme iatrogénique doit être considéré comme à risque d'insuffisance corticotrope lors de l'arrêt du traitement glucocorticoïde.

Lors d'une corticothérapie prolongée, le traitement est souvent réduit progressivement lorsque la pathologie est contrôlée ou que le traitement n'apporte plus de bénéfice. La possibilité d'une insuffisance surrénale doit être envisagée lorsque la dose du glucocorticoïde est inférieure à 5 à 7 mg/j d'équivalent prednisone (soit 20 mg de cortisol). Tant que la dose de glucocorticoïde est supérieure à une dose substitutive (5 à 7 mg d'équivalent prednisone chez l'adulte), il ne doit pas y avoir d'insuffisance surrénale clinique, et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie de fond ayant imposé la corticothérapie.

Si la pathologie de fond permet de réduire progressivement le traitement glucocorticoïde jusqu'à l'équivalent de 5 mg/j de prednisone et que l'arrêt complet de la corticothérapie est envisagé, un traitement substitutif par hydrocortisone est alors introduit. La dose chez l'adulte est de 15 à 20 mg/j d'hydrocortisone (en 2 prises le matin et à midi). Si une asthénie importante est observée, elle peut traduire un sous-dosage et justifier la prise de 30 mg/j, mais il faut se méfier d'entretenir l'inhibition de l'axe par un surdosage. Si le patient n'a pas de manifestations pouvant évoquer une insuffisance surrénale, la prise de 20 mg d'hydrocortisone peut ensuite être administrée en une fois le matin pour favoriser la stimulation de l'axe corticotrope. Si l'évolution est favorable après 2 à 6 semaines de substitution par hydrocortisone à 20 mg/j, une évaluation hormonale de la fonction corticotrope peut être proposée dans le but d'interrompre la substitution. Il n'y a pas actuellement de consensus sur la réalisation systématique de ces explorations avant interruption du traitement. Leur prescription est donc orientée sur la clinique, mais il paraît prudent de les réaliser au moindre doute si cela n'est pas fait à titre systématique. Les manifestations cliniques du déficit corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée sont en effet polymorphes, non spécifiques et souvent trompeuses. L'asthénie est une manifestation fréquente et s'intrique souvent avec la maladie de fond imposant la corticothérapie. En pratique, pour un grand nombre de patients signalant une asthénie, l'exploration hormonale seule peut faire le diagnostic différentiel.

Le dosage de la cortisolémie à 8 h a une sensibilité limitée pour le diagnostic de déficit corticotrope. La cortisolémie de base à 8 h ne peut être utile que si elle est élevée (> 210 ng/mL [580 nmol/L]), permettant alors d'écarter le déficit. Du fait de cette faible sensibilité, le test au Synacthène ordinaire sur la cortisolémie est en pratique l'examen de choix.<sup>9</sup> Il s'agit d'un test parfaitement standardisé, simple,

## POUR LA PRATIQUE

- L'arrêt d'une corticothérapie au long cours peut parfois entraîner des manifestations cliniques pouvant faire discuter : une rechute de la pathologie de fond, une insuffisance surrénale secondaire, un syndrome de sevrage en stéroïdes.
- Une corticothérapie par voie générale peut entraîner en 1 à 3 semaines, et à partir d'une dose de 7,5 mg d'équivalent prednisone chez l'adulte, une insuffisance surrénale secondaire (déficit corticotrope).
- Le déficit corticotrope est en partie lié à la dose et à la durée du traitement, mais des facteurs individuels mal identifiés interviennent, ne permettant pas une prédiction correcte de sa survenue.
- Pour limiter les risques d'une insuffisance surrénale clinique, il est préconisé une décroissance progressive lors d'un traitement prolongé par corticoïdes.
- Des explorations biologiques comportant initialement un test de stimulation au Synacthène sur le cortisol permettent de vérifier l'intégrité de l'axe corticotrope avant sevrage de la corticothérapie.

bien toléré et réalisable en ambulatoire. Sa sensibilité, bien qu'imparfaite, peut être considérée comme satisfaisante dans ce cadre (v. page 949). Une cortisolémie de base à 8 h supérieure à 100 ng/mL (280 nmol/L) et un pic de cortisolémie après une injection de 250 µg de Synacthène ordinaire (ou immédiat) supérieur à 210 ng/mL (580 nmol/L) permet de conclure à une fonction surrénale normale et d'arrêter l'hydrocortisone. Si la cortisolémie de base est inférieure à 100 ng/mL (280 nmol/L) et, après Synacthène, inférieure à 210 ng/mL (580 nmol/L), le patient est en insuffisance surrénale et le traitement substitutif doit être maintenu. Il est alors de règle de s'assurer par le dosage d'ACTH que la cause du déficit est bien centrale. Le test au Synacthène peut être de nouveau réalisé après 4 à 6 mois, dans l'espoir d'une récupération plus tardive. Dans certains cas où un doute persiste, la réalisation d'explorations plus complètes de l'axe corticotrope (test à la métopirone ou hypoglycémie insulinique) peuvent se discuter en milieu spécialisé.

Dans les 12 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie, la plupart des sujets récupèrent une fonction surrénale normale. Un petit nombre de patients peuvent cependant rester en insuffisance surrénale de façon plus durable, voire définitive. Par acquis de conscience, ces rares patients restant en insuffisance corticotrope définitive doivent bénéficier d'une exploration hypophysaire spécialisée pour s'assurer de l'absence de pathologie hypophysaire pouvant expliquer la persistance du déficit. Ces patients sont pris en charge, surveillés et éduqués comme tout patient ayant une insuffisance surrénale d'une autre origine, pour prévenir les épisodes de décompensation aiguë et s'assurer du bon équilibre à long terme du traitement substitutif glucocorticoïde. ■

*Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflit d'intérêts.*

# SUMMARY Glucocorticoid treatments and suprarenal function

Glucocorticoid treatments inhibit adrenal axis at the hypothalamo-pituitary level. This inhibition decreases ACTH plasma levels, leading to unpredictable secondary adrenal insufficiency after glucocorticoids withdrawal. Almost half of the patients will present with corticotrop axis suppression after long term glucocorticoid treatment. Glucocorticoid dose and duration of treatment might be linked to hypothalamic-pituitary-adrenal suppression; but some not yet clearly identified individual parameters are also important. After long-term glucocorticoid treatment, in order to reduce the risk of clinical sign of adrenal deficiency, the glucocorticoid dose is progressively decreased. When the daily glucocorticoid dose is tapered below 5 mg/day of equivalent prednisone, a hydrocortisone substitutive treatment can be started. Before discontinuation of the treatment the full recovery of the corticotrop axis could be assayed by corticotropin stimulation test.

Rev Prat 2008 ; 58 : 966-70

# RÉSUMÉ Corticothérapie et fonction surrénale

Les glucocorticoïdes de synthèse inhibent l'axe corticotrope par rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire. Cela conduit à une baisse des taux d'ACTH plasmatiques pouvant conduire à une insuffisance surrénale secondaire difficile à prédire à l'arrêt d'une corticothérapie. La dose et la durée du traitement jouent un rôle dans la survenue du déficit corticotrope, mais des facteurs individuels actuellement mal connus sont aussi importants. Pour limiter les risques d'une insuffisance surrénale clinique, il est préconisé une décroissance progressive lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par corticoïdes. Une substitution par hydrocortisone peut être introduite lorsque la dose de la corticothérapie est équivalente à 5 mg/j de prednisone. Le retour à une fonction surrénale normale peut ensuite être contrôlé par un test de stimulation par le Synacthène ordinaire avant d'interrompre la substitution.

## RÉFÉRENCES

1. Kovacs WJ, Orth DN. Structure-function relationships of synthetic glucocorticoids in Snyder PJ, Utiger RD. Wellesley (Massachusetts): UpToDate eds, 2000;vol 8:1-3.
2. Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000;355:542-5.
3. LaRoche GE Jr, LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. Am J Med 1993;95:258-64.
4. Schlaghecke R, Kornly E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal response to exogenous corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1992;326:226-30.
5. Kirwan JR, Hickey SH, Hällgren R, et al. The effects of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1415-21.
6. Broide J, Soferman R, Kivity S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1243-6.
7. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159:941-55.
8. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child 2002;87:457-61.
9. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003;139:194-204.



Retrouvez tous les articles publiés depuis 7 ans par La Revue du Praticien.

Accessibles en ligne sur :

**egora.fr**

<<http://www.egora.fr>>  
→ Onglet FONDS DOCUMENTAIRE

GRATUIT POUR LES ABONNÉS